(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum Internationales Büro





(43) Internationales Veröffentlichungsdatum 15. November 2001 (15.11.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer WO 01/85758 A2

(51) Internationale Patentklassifikation7:

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP01/05416

C07K 1/00

(22) Internationales Anmeldedatum:

11. Mai 2001 (11.05.2001)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:

00110039.5

12. Mai 2000 (12.05.2000)

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): LONZA AG [CH/CH]; Münchensteinerstrasse 38, CH-4052 Basel (CH).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MEININGHAUS, Carsten [DE/CH]; Terbinerstrasse 73, CH-3930 Visp

(74) Gemeinsamer Vertreter: LONZA AG; Münchensteinerstrasse 38, CH-4052 Basel (CH).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden BestimmungsstaatenAE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, RJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD,
- Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

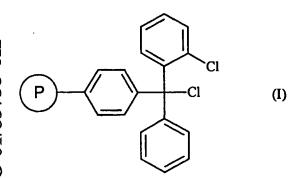
Veröffentlicht:

ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING POLYMER-BONDED 2-CHLOROTRITYL CHLORIDE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON POLYMERGEBUNDENEM 2-CHLORTRITYLCHLORID



- (57) Abstract: The invention relates to a method for producing polymer-bonded 2-chlorotrityl chloride of formula (I), wherein P means a polymer support, preferably crosslinked polystyrene, by reacting a corresponding carboxylic acid with hydrogen chloride. The method enables the support resin from the solid-phase peptide synthesis produced after the splitting-off of the peptide to be re-used.
- (57) Zusammenfassung: Beschrieben wird ein Verfahren zur Herstellung von polymergebundenem 2-Chlortritylchlorid der Formel (I), worin P einen polymeren Träger, vorzugsweise vernetztes Polystyrol, bedeutet durch Umsetzung eines entsprechenden Carbonsäureesters mit Chlorwasserstoff. Das Verfahren

ermöglicht die Wiederverwertung des nach der Abspaltung des Peptids anfallenden Trägerharzes der Festphasen-Peptidsynthese.

Verfahren zur Herstellung von polymergebundenem 2-Chlortritylchlorid

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von polymergebundenem 2-Chlortritylchlorid der Formel

P Cl (I)

worin das Symbol (P) einen polymeren Träger und vorzugsweise ein vernetztes

Polystyrolharz bedeutet.

5

10

15

Polymergebundenes 2-Chlortritylchlorid ist ein kommerziell erhältliches (Calbiochem-Novabiochem AG, Läufelfingen, Schweiz, Produkt Nr. 01-64-0021) Reagenz zur Fest-phasensynthese von Peptiden. Es wird hierbei zunächst mit einer N-geschützten Aminosäure, die den C-Terminus des zu synthetisierenden Peptids bildet, zu dem entsprechenden Tritylester umgesetzt. Nach Aufbau der Peptidkette wird das Peptid durch Behandlung mit einer Carbonsäure, beispielsweise verdünnter Trifluoressigsäure oder Essigsäure, abgespalten, wobei sich der entsprechende polymergebundene Tritylester der Formel

WO 01/85758 PCT/EP01/05416

worin R eine C₁₋₄-Alkyl- oder C₁₋₄-Haloalkylgruppe und vorzugsweise Methyl oder Trifluormethyl bedeutet, bildet. Das Harz ist damit verbraucht und kann in dieser Form nicht mehr zu weiteren Synthesen eingesetzt werden.

Unter C₁₋₄-Alkyl sind hier und im Folgenden alle Alkylgruppen mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen zu verstehen, also Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sec-Butyl und tert-Butyl. Unter C₁₋₄-Haloalkyl sind entsprechend alle C₁₋₄-Alkylgruppen mit einem oder mehreren gleichen oder verschiedenen Halogenatomen als Substituenten zu verstehen, vorzugsweise perfluorierte C₁₋₄-Alkylgruppen wie Trifluormethyl.

10

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war daher, ein Verfahren bereitzustellen, das aus dem nach Abspaltung des Peptids anfallenden acyloxylierten Harz (II) wieder das polymergebundene 2-Chlortritylchlorid regeneriert, welches dann erneut zu Peptidsynthesen verwendet werden kann.

15

20

25

30

Erfindungsgemäss wird diese Aufgabe durch das Verfahren nach Patentanspruch 1 gelöst.

Es wurde gefunden, dass durch einfaches Behandeln des acyloxylierten Harzes (II) mit Chlorwasserstoff in einem organischen Lösungsmittel das polymergebundene 2-Chlortritylchlorid (I) regeneriert werden kann. Da es sich bei dem Austausch von Carboxylat gegen Chlorid offenbar um eine Gleichgewichtsreaktion handelt, wird die Behandlung vorteilhaft mehrmals mit frischem Lösungsmittel wiederholt, um die freigesetzte Carbonsäure aus dem System zu entfernen und so einen vollständigen Austausch zu erzielen. Es ist auch möglich, eine Packung des acyloxylierten Harzes (II) mit einer Lösung von Chlorwasserstoff zu perkolieren, bis das Carboxylat vollständig gegen Chlorid ausgetauscht ist.

Als Lösungsmittel eignet sich grundsätzlich jedes wasserfreie organische Lösungsmittel, das nicht mit Chlorwasserstoff reagiert und für diesen ein hinreichendes Lösevermögen besitzt. Vorzugsweise wird Dichlormethan als Lösungsmittel eingesetzt.

Das erfindungsgemässe Verfahren kann sowohl mit einer vorbereiteten Lösung von Chlorwasserstoff als auch mit einer durch Einleiten von gasförmigem Chlorwasserstoff in WO 01/85758 PCT/EP01/05416

3

einen mit dem Lösungsmittel und dem acyloxylierten Harz (II) beschickten Reaktor in situ erzeugten Lösung durchgeführt werden.

Das folgende Beispiel verdeutlicht die Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens, ohne dass darin eine Einschränkung zu sehen ist.

Beispiel

In einen Doppelmantelreaktor zur Festphasen-Peptidsynthese (zylindrisches Glasgefäss mit

Temperiermantel und Glasfritte im unteren Teil) wurden 5 g trifluoracetoxyliertes Harz (II)

gegeben und mit 20 ml Dichlormethan versetzt. Durch die Fritte wurde zunächst für

10 min Stickstoff geleitet und die Anordnung auf 5 °C gekühlt. Dann wurde durch die

Fritte ein schwacher Chlorwasserstoffstrom geleitet, wobei der aus dem Reaktor

entweichende überschüssige Chlorwasserstoff in Waschflaschen mit Natronlauge

15 absorbiert wurde. Nach ca. 10 min wurde die Lösung abgesaugt und durch frisches

Dichlormethan ersetzt. Anschliessend wurde wiederum für ca. 10 min Chlorwasserstoff

eingeleitet. Dieser Vorgang wurde insgesamt fünfmal durchgeführt. Danach wurde das

Harz unter Stickstoff abgesaugt und über Nacht bei 30 °C getrocknet. Das so erhaltene

polymergebundene 2-Chlortritylchlorid wies in der Bindungskapazität für Aminosäuren

keine signifikanten Unterschiede zu dem kommerziell erhältlichen Produkt auf.

Patentansprüche

1. Verfahren zur Herstellung von polymergebundenem 2-Chlortritylchlorid der Formel

5

worin P einen polymeren Träger, vorzugsweise vernetztes Polystyrol, bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass der entsprechende Carbonsäureester der Formel

10

worin R eine C_{1-4} -Alkyl- oder C_{1-4} -Haloalkylgruppe bedeutet, mit einer Lösung von Chlorwasserstoff in einem organischen Lösungsmittel behandelt wird.

- 15 2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R Methyl oder Trifluormethyl ist.
 - 3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass als organisches Lösungsmittel Dichlormethan verwendet wird.

WO 01/85758 PCT/EP01/05416

- 4. Verfahren einem der Ansprüch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass die Behandlung mehrmals mit frischer Lösung wiederholt wird.
- 5 5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass die Lösung von Chlorwasserstoff im organischen Lösungsmittel in situ durch Einleiten von Chlorwasserstoffgas hergestellt wird.
- Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass eine
 Packung des polymergebundenen Carbonsäuretritylesters (II) mit der Lösung von Chlorwasserstoff im organischen Lösungsmittel perkoliert wird.

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum Internationales Büro





(43) Internationales Veröffentlichungsdatum 15. November 2001 (15.11.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer WO 01/85758 A3

(51) Internationale Patentklassifikation7:

C08F 8/18

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP01/05416

(22) Internationales Anmeldedatum:

11. Mai 2001 (11.05.2001)

(25) Einreichungssprache:

Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache:

Deutsch

(30) Angaben zur Priorität: 00110039.5

12. Mai 2000 (12.05.2000)

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): LONZA AG [CH/CH]; Münchensteinerstrasse 38, CH-4052 Basel (CH). (72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MEININGHAUS, Carsten [DE/CH]; Terbinerstrasse 73. CH-3930 Visp (CH).

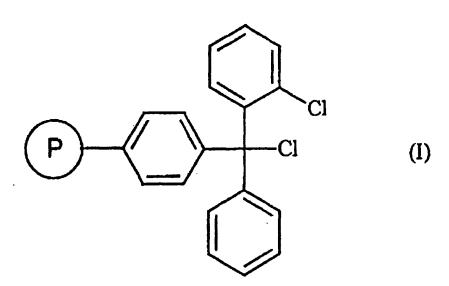
(74) Gemeinsamer Vertreter: LONZA AG; Münchensteinerstrasse 38, CH-4052 Basel (CH).

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

[Fortsetzung auf der nächsten Seite]

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING POLYMER-BONDED 2-CHLOROTRITYL CHLORIDE

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON POLYMERGEBUNDENEM 2-CHLORTRITYLCHLORID



A3

(57) Abstract: The invention relates to a method for producing polymer-bonded 2-chlorotrityl chloride of formula (l), wherein P means a polymer support, preferably cross-linked polystyrene, by reacting a corresponding carboxylic acid with hydrogen chloride. The method enables the support resin from the solid-phase peptide synthesis produced after the splitting-off of the peptide to be re-used.

(57) Zusammenfassung: Beschrieben wird ein Verfahren zur Herstellung von polymergebundenem 2-Chlortritylchlorid der Formel (I), worin P einen polymeren Träger, vorzugsweise vernetztes Polystyrol, bedeutet durch Umsetzung eines entsprechenden Carbonsäureesters mit Chlorwasserstoff. Das Verfahren ermöglicht die Wiederverwertung des nach der Abspaltung des Peptids anfallenden Trägerharzes der Festphasen-Peptidsynthese.



(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders. ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO-Patent

(GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

-- Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv) nur für US

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht
- (88) Veröffentlichungsdatum des internationalen Recherchenberichts: 31. Januar 2002

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

interr vial Application No PCT/EP 01/05416

	FICATION OF SUBJECT MATTER C08F8/18	-	
According to	o International Patent Classification (IPC) or to both national classifica	ation and tPC	
B. FIELDS	SEARCHED		
Minimum do IPC 7	cumentation searched (classification system tollowed by classification COSF C12N COSK CO7K	on symbols)	
Documental	ion searched other than minimum documentation to the extent that s	uch documents are inclu	uded in the lields searched
	ata base consulted during the international search (name of data base PI Data, EPO-Internal	se and. where practical,	, search terms used)
C. DOCUMI	ENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the rela	evant passages	Relevant to claim No.
A	WO 92 22591 A (RESEARCH & DIAGNOS ANTIBODIES) 23 December 1992 (199 page 7, paragraph 2 -page 10, par claims 1-21	2-12-23)	1
А	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 199, no. 612, 26 December 1996 (1996-12-26) & JP 08 217794 A (BIO KOSUMOSU K. 27 August 1996 (1996-08-27) abstract	K.),	1
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 011, no. 246 (C-439), 11 August 1987 (1987-08-11) & JP 62 054703 A (KANEGAFUCHI CHE CO., LTD.), 10 March 1987 (1987-0 abstract		1
X Furti	ner documents are listed in the continuation of box C.	X Patent family r	members are listed in annex.
"A" docume consid "E" earlier of filling of the which citation "O" docume other other in the constant of the c	ent defining the general state of the art which is not lered to be of particular relevance document but published on or after the international late ant which may throw doubts on priority claim(s) or	dished after the international filing date donot in conflict with the application but dother principle or theory underlying the ular relevance; the claimed invention red novel or cannot be considered to ve step when the document is taken alone ular relevance; the claimed invention red to involve an inventive step when the bined with one or more other such docupination being obvious to a person skilled of the same patent.family	
Date of the	actual completion of the international search	_	the international search report
<u> </u>	0 October 2001	07/11/2	001
Name and r	mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fay: (+31-70) 340-3016	Authorized officer Perment	ier, W

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Interr 'anal Application No
PCT/EP 01/05416

C.(Continua	tion) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT			
	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
1	US 4 346 187 A (G. M. NICHOLS) 24 August 1982 (1982-08-24) claims 1-19	1		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

... formation on patent family members

Interr Onal Application No PCT/ÉP 01/05416

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
WO 9222591	A	23-12-1992	US	5198531 A	30-03-1993
			AU	2238992 A	12-01-1993
			DE	69213401 D1	10-10-1996
			DE	69213401 T2	27-02-1997
			EP	0543986 A1	02-06-1993
			JP	2722392 B2	04-03-1998
			JP	6502679 T	24-03-1994
			WO	9222591 A1	23-12-1992
			US 	5563220 A	08-10-1996
JP 08217794	Α	27-08-1996	NONE		
JP 62054703	Α	10-03-1987	NONE		
US 4346187	Α	24-08-1982	CA	1097446 A1	10-03-1981
			DE	2816230 A1	26-10-1978
			FR	2388017 A1	17-11-1978
			JP	54072252 A	09-06-1979

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Interr innales Aktenzeichen PCT/EP 01/05416

a. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES IPK 7 C08F8/18

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprütstoff (Klassifikalionssystem und Klassifikalionssymbole) $IPK \ 7 \quad C08F \quad C12N \quad C08K \quad C07K$

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

PAJ, WPI Data, EPO-Internal

C. ALS WE	SENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kalegorie°	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe	e der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO 92 22591 A (RESEARCH & DIAGNOS ANTIBODIES) 23. Dezember 1992 (19 Seite 7, Absatz 2 -Seite 10, Absa Ansprüche 1-21	1	
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 199, no. 612, 26. Dezember 1996 (1996-12-26) & JP 08 217794 A (BIO KOSUMOSU K. 27. August 1996 (1996-08-27) Zusammenfassung	K.),	1
A	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 011, no. 246 (C-439), 11. August 1987 (1987-08-11) & JP 62 054703 A (KANEGAFUCHI CHE CO., LTD.), 10. März 1987 (1987-0 Zusammenfassung	M. IND. 3-10)	1
	? ere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu ehmen	X Siehe Anhang Patenttamilie	
*Besonder *A* Veröffe aber r *E* ätteres Anme *L* Veröffe scheir ander soll or ausge 'O* Veröffe eine E *P* Veröffe	e Kategorien von angegebenen Veröttentlichungen : Intlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, Intlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, Intlichung, die geedoch erst am oder nach dem internationalen Intlichung, die geeignet ist einen Prioritätsanspruch zweitethaft er- nen zu lassen, oder durch die das Veröftentlichungsdatum einer en im Recherchenbericht genannten Veröftentlichung belegt werden ter die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie führt) Intlichung, die sich auf eine mündliche Oftenbarung, Ienutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht	kann nicht als auf erfinderischer Tätig werden, wenn die Veröffentlichung mi Veröffentlichungen dieser Kategorie ir diese Verbindung für einen Fachmant *&* Veröffentlichung, die Mitglied derselbe	il worden ist und mit der ur zum Verständnis des der is oder der ihr zugrundeliegenden utung; die beanspruchte Erfindun ichung nicht als neu oder auf achlet werden utung; die beanspruchte Erfindun keit beruhend beitrachtet 1 einer oder mehreren anderen 1 Verbindung gebracht wird und 1 naheliegend ist.
	Abschlusses der internationalen Recherche 0. Oktober 2001	Absendedatum des internationalen Re	echerchenberichts
	Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL – 2280 HV Rijswijk	Bevollmächtigter Bediensteter	
	Tel. (+31-70) 340-2040. Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016	Permentier, W	

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern nales Aktenzeichen
PCT/EP 01/05416

		PCI/EP UI	.,
C.(Fortsetz: Kategorie°	ung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht ko	mmenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
- tulogono	Section and Section and August Section and August Section Belliating	THE REPORT OF TH	Bon. Adaptuar N(,
A	US 4 346 187 A (G. M. NICHOLS) 24. August 1982 (1982-08-24) Ansprüche 1-19 		1

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichung. . . die zur selben Palentfamilie gehören

Intern nales Aktenzeichen PCT/EP 01/05416

lm Recherci ngeführtes Pa		ent	Datum der Veröffentlichung	ı	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9222	2591	A	23-12-1992	US	5198531	A	30-03-1993
				AU	2238992	Α	12-01-1993
				DE	69213401	D1	10-10-1996
				DE	69213401	T2	27-02-1997
				EP	0543986	A1	02-06-1993
				JP	2722392	B2	04-03-1998
				JP	6502679	T	24-03-1994
				WO	9222591	A1	23-12-1992
				US	5563220	Α	08-10-1996
JP 0821	7794	Α	27-08-1996	KEINE			
JP 6205	4703	Α	10-03-1987	KEINE			
US 4346	187	 A	24-08-1982	CA CA	1097446	A1	10-03-1981
00 1040		••	2. 10 1302	DE	2816230		26-10-1978
				FR	2388017		17-11-1978
				JP	54072252		09-06-1979